

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

05.07.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

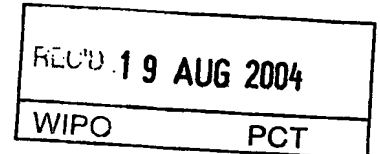
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 1 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 9 9 4 4 7
Application Number:

[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 9 9 4 4 7]

出 願 人 鐘 淵 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

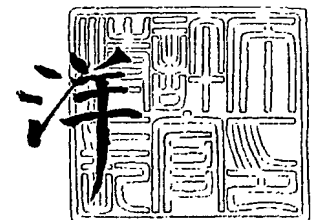


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-5068

【提出日】 平成15年 7月18日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 31/34
C07C 45/29

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8

 【氏名】 大黒 一美

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8

 【氏名】 田中 辰佳

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8

 【氏名】 満田 勝

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8

 【氏名】 井上 健二

【特許出願人】

 【識別番号】 000000941

 【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

 【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005027

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

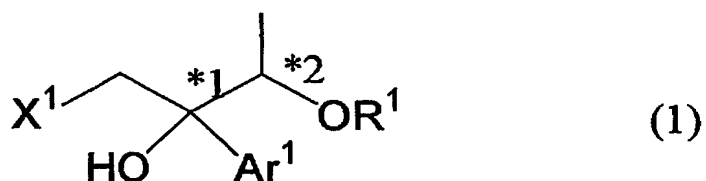
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性ハロヒドリン誘導体およびそれを用いた光学活性エポキシアルコール誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1) ;

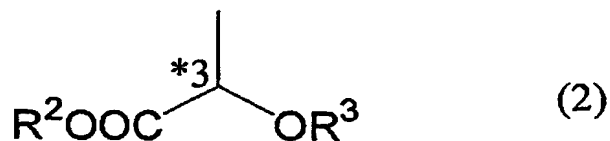
【化 1】



(式中、 X^1 はハロゲンを表し、 Ar^1 は炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、 R^1 は水素、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、炭素数1～20の置換もしくは無置換のアシル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。*1、*2は不斉炭素を表わす。)で表される光学活性ハロヒドリン誘導体。

【請求項 2】 一般式 (2) ;

【化 2】



(式中、 R^2 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、または、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、 R^3 は水素、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、炭素数1～20の置換もしくは無置換のアシル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。*1、*2は不斉炭素を表わす。)で表される光学活性ハロヒドリン誘導体。

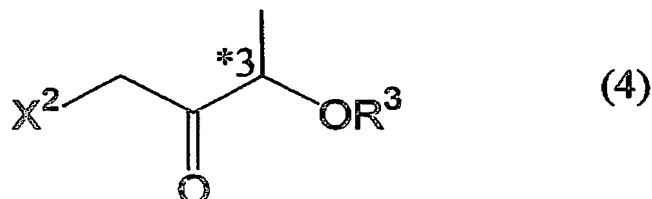
換のヘテロ環を表わす。*3は不斉炭素を表わす。) で表される光学活性プロピオン酸エステル化合物を、一般式(3) ;

【化3】

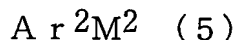


(式中、X²はハロゲンを表わし、M¹は水素、アルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) で表わされるハロ酢酸誘導体と塩基によって調製されるエノラートを反応させた後、酸処理を行って、一般式(4) ;

【化4】

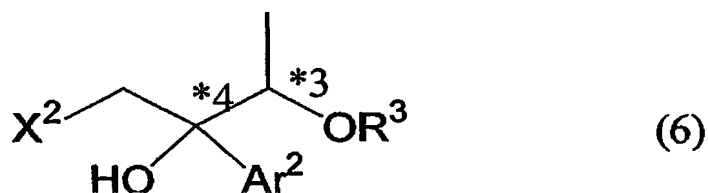


(式中、X²、R³、*3は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロケトン誘導体に導き、つぎに、一般式(5) ;



(式中、Ar²は炭素数6~20の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、M²はアルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) であらわされる化合物と反応させることを特徴とする一般式(6) ;

【化5】



(式中、X²、Ar²、R³、*3は前記におなじ。*4は不斉炭素をあらわす。) で表わされる光学活性ハロヒドリン誘導体の製造法。

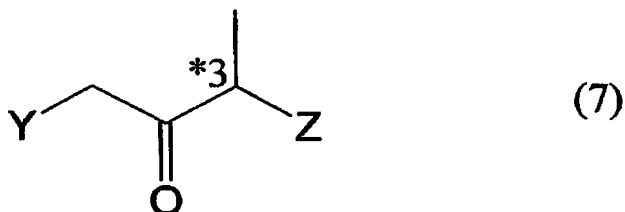
【請求項3】 塩基として塩化tert-ブチルマグネシウムを使用する請

求項 2 に記載の製造法。

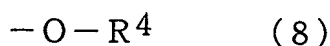
【請求項 4】 アミンの共存下、前記一般式 (2) で表わされる化合物と前記一般式 (3) で表わされる化合物の反応を行うことを特徴とする請求項 2 または 3 のいずれか 1 項に記載の製造法。

【請求項 5】 一般式 (7) ;

【化 6】



(式中、Y はハロゲン原子、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。
Z は下記一般式 (8) ;



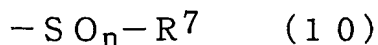
[式中、 R^4 は水素、炭素数 1 ~ 18 の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数 6 ~ 20 の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数 7 ~ 20 の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、炭素数 1 ~ 20 の置換もしくは無置換のアシル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。*3 は不斉炭素を表わす。]、下記一般式 (9) ;

【化 7】

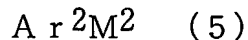


[式中、 R^5 、 R^6 はそれぞれ独立に水素、炭素数 1 ~ 18 の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数 6 ~ 20 の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数 7 ~ 20 の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、炭素数 1 ~ 20 の置換もしくは無置換のアシル基、炭素数 1 ~ 18 の置換もしくは無置換のアルキルオキシカルボニル基、炭素数 7 ~ 20 の置換もしくは無置換のアラルキルオキシカルボニル基、または、炭素数 6 ~ 20 の置換もしくは無置換

のアリールオキシカルボニル基を表わす。]、または、下記一般式 (10) ;

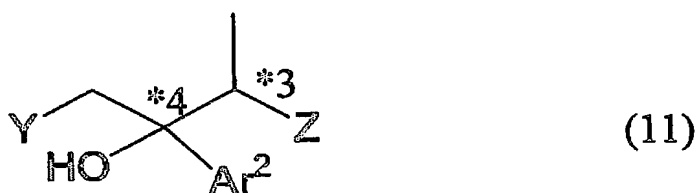


[式中、 R^7 は水素または炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表わす。 n は0～2の整数を表わす。]を表わす。
。) で表わされる化合物を、下記一般式 (5) ;



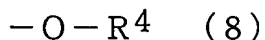
(式中、 Ar^2 は炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、 M^2 はアルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) で表わされる化合物と反応させることを特徴とする、一般式 (11) ;

【化8】



(式中、 Y 、 Ar^2 、 Z 、*3は前記におなじ。*4は不斉炭素を表す。) で表わされる光学活性ヒドロキシ化合物の製造法。

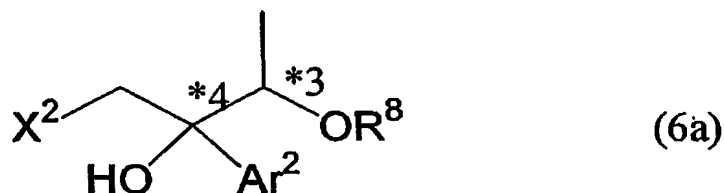
【請求項6】 Z が下記一般式 (8) ;



(式中、 R^4 は前記におなじ。) で表される請求項5に記載の製造法。

【請求項7】 下記一般式 (6a) ;

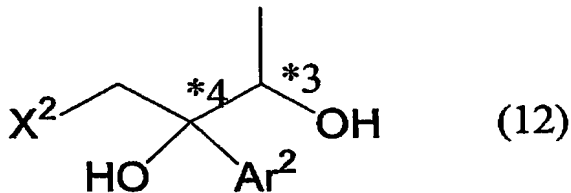
【化9】



(式中、 X^2 はハロゲンを表し、 Ar^2 は炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、*3、*4は不斉炭素原子を表す。 R^8 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のア

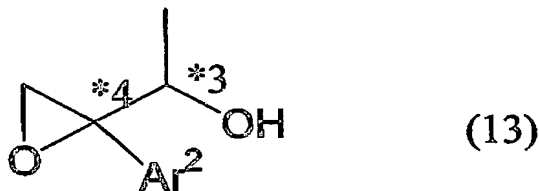
リール基、炭素数 7～20 の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。) で表わされる化合物を酸処理、フッ素化合物処理および水素化分解反応のうち少なくとも 1 つの方法を行うとことにより、一般式 (12) ;

【化 10】



(式中、X²、Ar²、*3、*4 は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロジオール誘導体に導き、つぎに、塩基で処理することを特徴とする、一般式 (13) ;

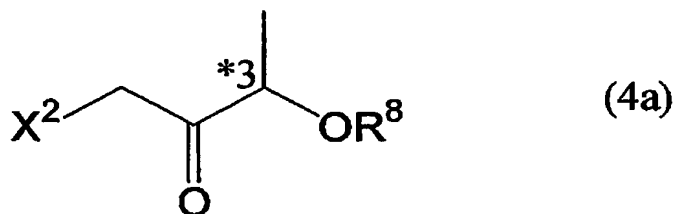
【化 11】



(式中、Ar²、*3、*4 は前記におなじ。) で表わされる光学活性エポキシアルコール誘導体の製造法。

【請求項 8】 下記一般式 (4a) ;

【化 12】



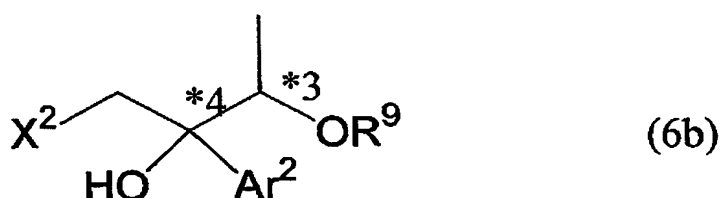
(式中、X²、R⁸、*3 は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロケトン誘導体と、下記一般式 (5) ;

Ar²M² (5)

(式中 Ar^2 は前記に同じ。 M^2 はアルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) で表わされる化合物を反応させて得られる前記一般式 (6a) で表わされる光学活性ハロヒドリン誘導体を使用する請求項 7 に記載の製造法。

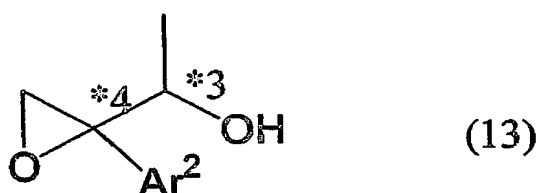
【請求項 9】 下記一般式 (6b) ;

【化 13】



(式中、 X^2 はハロゲンを表し、 Ar^2 は炭素数 6 ~ 20 の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、 *3、*4 は不斉炭素原子を表す。 R^9 は炭素数 1 ~ 20 の置換もしくは無置換のアシル基を表わす。) で表わされる化合物と塩基を反応させることによる、下記一般式 (13) ;

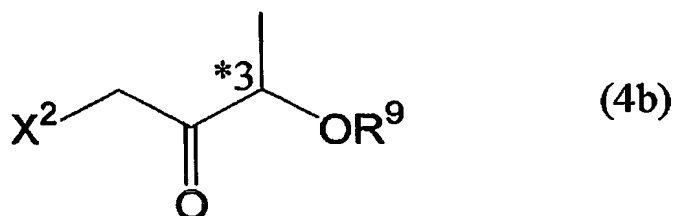
【化 14】



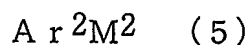
(式中、 Ar^2 、*3、*4 は前記におなじ) で表わされる光学活性エポキシアルコール誘導体の製造法。

【請求項 10】 下記一般式 (4b) ;

【化 15】



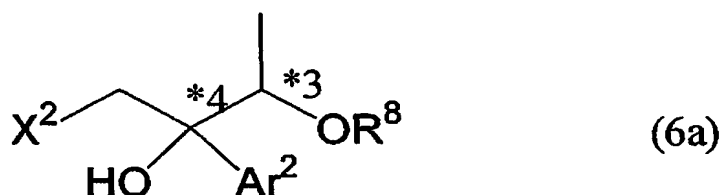
(式中、 X^2 、 R^9 、*3 は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロケトン誘導体と、下記一般式 (5) ;



(式中 Ar^2 は前記に同じ。 M^2 はアルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) で表わされる化合物を反応させて得られる前記一般式 (6b) で表わされる光学活性ハロヒドリン誘導体を使用する請求項 9 に記載の製造法。

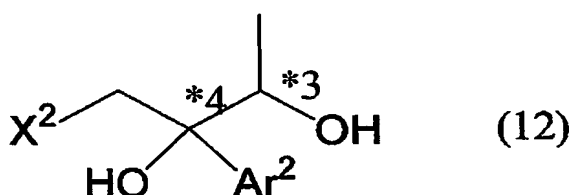
【請求項 11】 下記一般式 (6a) ；

【化 16】



(式中、 X^2 はハロゲンを表し、 Ar^2 は炭素数 6 ～ 20 の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、 *3、 *4 は不斉炭素原子を表す。 R^8 は炭素数 1 ～ 18 の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数 6 ～ 20 の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数 7 ～ 20 の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。) で表わされる化合物に酸処理、フッ素化合物処理、および、水素化分解反応のうち少なくとも 1 つの方法を行うとことを特徴とする、下記一般式 (12) ；

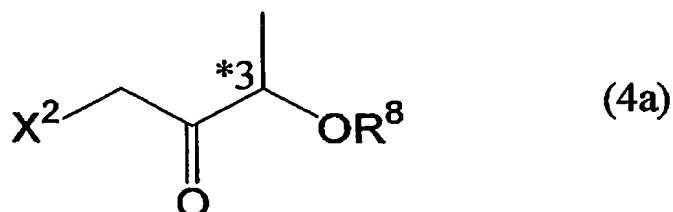
【化 17】



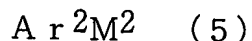
(式中、 X^2 、 Ar^2 、 *3、 *4 は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロジオール誘導体の製造法。

【請求項 12】 下記一般式 (4a) ；

【化 18】



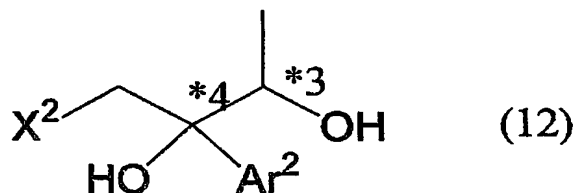
(式中、 X^2 、 R^8 、*3 は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロケトン誘導体と、下記一般式 (5) ;



(式中 Ar^2 は前記に同じ。 M^2 はアルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) で表わされる化合物を反応させて得られる前記一般式 (6 a) で表わされる光学活性ハロヒドリン誘導体を使用する請求項 11 に記載の製造法。

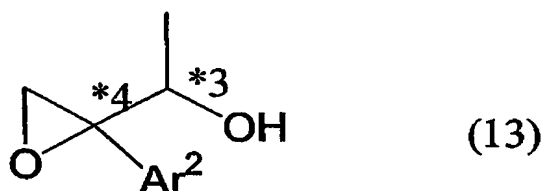
【請求項 13】 下記一般式 (12) ;

【化 19】



(式中、 X^2 はハロゲンを表し、 Ar^2 は炭素数 6 ~ 20 の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、*3、*4 は不斉炭素原子を表す。) で表される光学活性ハロジオール誘導体を、塩基で処理することを特徴とする、下記一般式 (13) ;

【化 20】

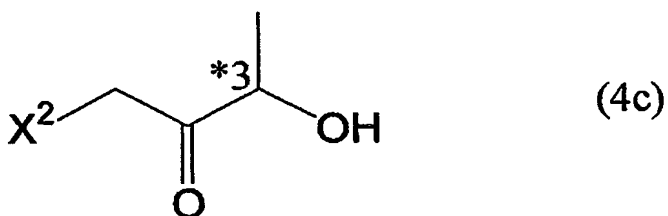


(式中、 Ar^2 、*3、*4 は前記におなじ。) で表わされる光学活性エポキシアルコール誘導体の製造法。

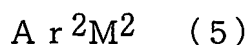
【請求項 14】 請求項 11 に記載の方法で得られた前記式 (12) で表される光学活性ハロジオール誘導体を用いることを特徴とする請求項 13 に記載の製造法。

【請求項 15】 下記一般式 (4 c) ;

【化 2 1】



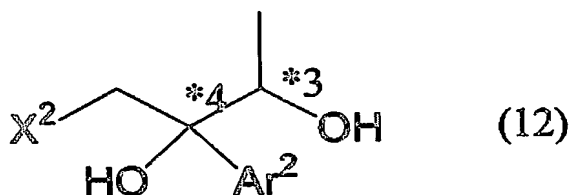
(式中、 X^2 、*3 は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロケトン誘導体と、下記一般式 (5) ;



(式中 Ar^2 は前記に同じ。 M^2 はアルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) で表わされる化合物を反応させて得られる前記一般式 (1 2) で表わされる光学活性ハロジオール誘導体を使用する、請求項 1 3 記載の製造法。

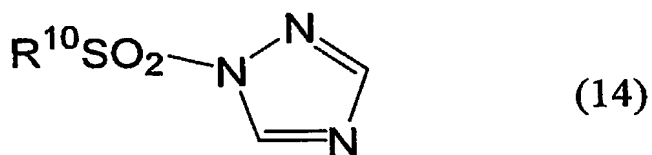
【請求項 1 6】 下記一般式 (1 2) ;

【化 2 2】



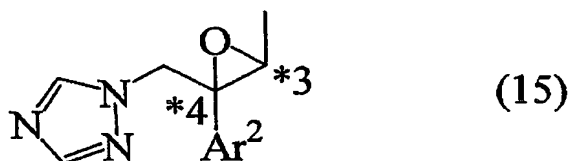
(式中、 X^2 はハロゲンを表し、 Ar^2 は炭素数 6 ~ 2 0 の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、 * 3、* 4 は不斉炭素原子を表す。) で表わされる光学活性ハロジオール誘導体を、下記一般式 (1 4) ;

【化 2 3】



(式中、 R^{10} は炭素数 1 ~ 1 8 の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数 6 ~ 2 0 の置換もしくは無置換のアリール基、または、炭素数 7 ~ 2 0 の置換もしくは無置換のアラルキル基を表わす。) で表わされる化合物と反応させることを特徴とする、下記一般式 (1 5) ;

【化 24】



(式中、 Ar^2 、*3、*4 は前記におなじ。) で表わされる光学活性エポキシド誘導体の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬分野をはじめ多方面において製造上の重要な中間体化合物である光学活性エポキシアルコール誘導体の新規製造法に関するものであり、加えて、当該化合物を製造するにあたり重要な中間原料となる新規な光学活性ハロヒドリン誘導体に関するものである。また、光学活性ハロヒドリンとスルホン酸トリアゾールアミドを反応させることによるトリアゾール系抗真菌剤中間体の製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

本発明により製造可能な光学活性 1, 2-エポキシ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)ブタン-3-オールは、例えばトリアゾール系抗真菌剤の製造中間体となることが知られている(特許文献1、特許文献2)など、医薬分野において極めて重要な化合物である。

【0003】

従来、本発明に記載した光学活性エポキシアルコールの製造法としては、L-乳酸および芳香族化合物から4工程以上かけて合成されるアリルアルコール誘導体を、金属触媒存在下、tert-ブチルヒドロペルオキシドを用いて立体選択的に酸化する方法が知られている(特許文献1)。

【0004】

また、トリアゾール系抗真菌剤中間体の製造法としては、1) L-乳酸と1

、3-ジフルオロベンゼンから4工程かけて製造される光学活性塩化アリル誘導体の立体選択的オスミウム酸化反応を鍵反応として、3工程にて合成される方法（特許文献1）2）同じくL-乳酸と1, 3-ジフルオロベンゼンから6工程で製造される光学活性 α -ケトアルコール誘導体に対するGrignard試薬の立体選択的付加反応を経て、さらに3工程から9工程かけて合成される方法（特許文献1、特許文献3）3）塩化クロロ酢酸と1, 3-ジフルオロベンゼンから7工程かけて製造されるアリルアルコール誘導体を、シャープレスらによって開発された不斉酸化反応を鍵反応とし、さらに2工程で製造する方法（非特許文献1）などが知られている。

【0005】

【特許文献1】特開平2-191262

【0006】

【特許文献2】特開平10-212287

【0007】

【特許文献3】特開平3-128338

【0008】

【非特許文献1】Synlett 1110-2、1995

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、光学活性エポキシアルコールの製造では酸化剤として過酸を使用しなければならず、工業的に見た場合、安全上の問題を考えると大量での製造には問題がある。さらに、上記の酸化反応はL-乳酸由来の水酸基不斉点を利用したジアステレオ選択的な反応であるが、製造することができる化合物は2種のジアステレオマー（Threo体およびErythro体）のうちErythro体だけであるため、トリアゾール系抗真菌剤中間体の製造に必要なThreo体の光学活性エポキシアルコール製造に関しては、さらに2工程を要する。

【0010】

また、トリアゾール系抗真菌剤中間体の従来製造法のうち、1）は、高価で、かつ毒性が極めて高いことが知られているオスミウム酸化物を使用しなければ

ならない、2) は1) と同じくオスミウム酸化物を使用しなければならない点や、工業的に入手可能な原料から換算して10工程から15工程必要である、3) は、シャープレス不斉酸化反応において、過酸である *tert*-ブチルヒドロペルオキシドを酸素源としなければならない、など、いずれも工業的に実施するには多くの問題がある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

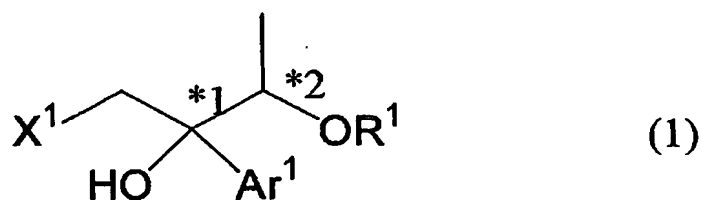
本発明者らは、医薬分野等で重要な中間体である光学活性エポキシアルコール誘導体の製造に関して、上に述べた従来法の諸問題を鑑み、工業的に取り扱いが容易で、かつ安価に入手可能な原料、試剤のみを用いて大規模でも安全に操作することが可能な方法を鋭意検討した結果、光学活性乳酸エステルより2工程で効率よく製造可能な光学活性ハロケトン誘導体に対し、アリール金属化合物を高立体選択的に付加させることにより、構造新規な光学活性ハロヒドリン誘導体を得、続いて1工程ないし2工程で光学活性エポキシアルコール誘導体を製造可能な新規な方法を開発するに至った。上記ハロケトン誘導体に対するアリール金属化合物の付加反応は、ハロケトン誘導体の α -位の置換基を変えることにより制御可能で、光学活性ハロヒドリン誘導体の各種ジアステレオマーを自在に製造することが可能な応用範囲の広い製造法である。上記エポキシアルコール誘導体にトリアゾールを反応させると、トリアゾール系抗真菌剤中間体を製造できる。さらには、本発明で製造可能な光学活性なハロヒドリンとスルホン酸エステルトリアゾールアミドと反応させ、1工程でトリアゾール系抗真菌剤中間体を製造できる方法を開発した。

【0012】

すなわち、本発明は、一般式(1)；

【0013】

【化 2 5】



【0014】

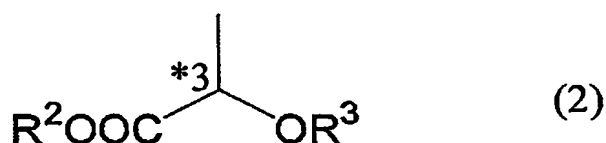
(式中、 X^1 はハロゲンを表し、 Ar^1 は炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、 R^1 は水素、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、炭素数1～20の置換もしくは無置換のアシル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。*1、*2は不斉炭素を表わす。) で表される光学活性ハロヒドリン誘導体。

【0015】

また、本発明は、一般式(2)；

【0016】

【化 2 6】



【0017】

(式中、 R^2 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表し、 R^3 は水素、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、炭素数1～20の置換もしくは無置換のアシル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。*3は不斉炭素を表わす。) で表される光学活性プロピオン

酸エステル化合物を、一般式 (3) ;

【0018】

【化27】

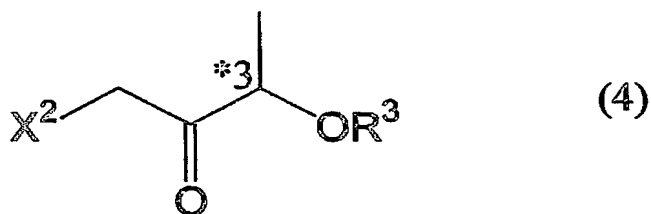


【0019】

(式中、 X^2 はハロゲンを表わし、 M^1 は水素、アルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) で表わされるハロ酢酸誘導体と塩基によって調製されるエノラートを反応させた後、酸処理を行って、一般式 (4) ;

【0020】

【化28】



【0021】

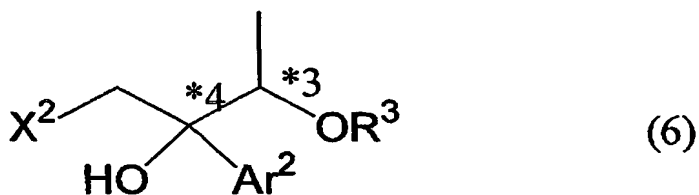
(式中、 X^2 、 R^3 、 $\ast 3$ は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロケトン誘導体に導き、つぎに、一般式 (5) ;

Ar^2M^2 (5)

(式中、 Ar^2 は炭素数6~20の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、 M^2 はアルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。) であらわされる化合物と反応させることを特徴とする一般式 (6) ;

【0022】

【化 29】



【0023】

(式中、 X^2 、 Ar^2 、 R^3 、 $*3$ は前記におなじ。 $*4$ は不斉炭素をあらわす。

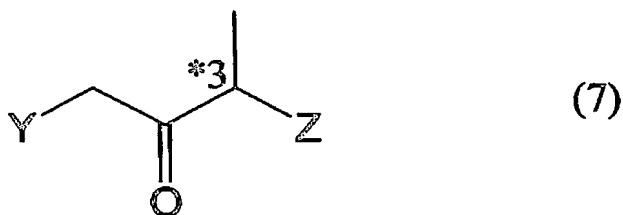
) で表わされる光学活性ハロヒドリン誘導体の製造法に関する。

【0024】

また、本発明は、一般式 (7) ；

【0025】

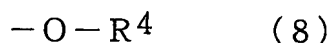
【化 30】



【0026】

(式中、Yはハロゲン原子、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。

Zは下記一般式 (8) ；

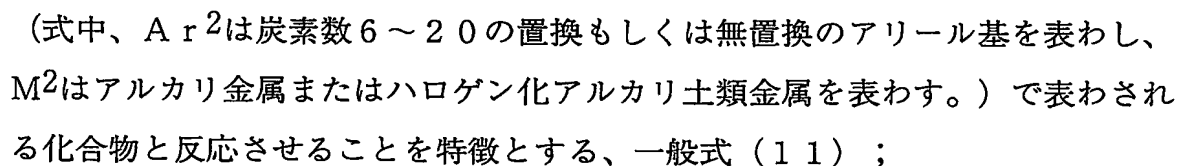
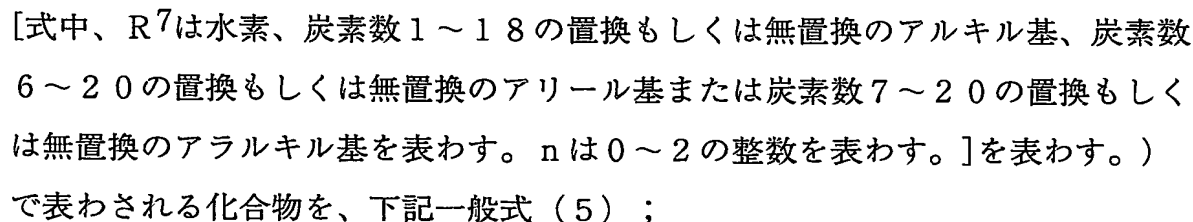


[式中、 R^4 は水素、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、炭素数1～20の置換もしくは無置換のアシル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。 $*3$ は不斉炭素を表わす。]、下記一般式 (9) ；

【0027】

$$\text{—N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^5 \\ \searrow \text{R}^6 \end{matrix} \quad (9)$$

[式中、R⁵、R⁶はそれぞれ独立に水素、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基または炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、炭素数1～20の置換もしくは無置換のアシル基、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキルオキシカルボニル基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキルオキシカルボニル基、または、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニル基を表わす。]、または、下記一般式(10)


$$\begin{array}{c}
 | \\
 \text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}^*4-\text{CH}^*3-\text{Z} \\
 | \quad \quad | \\
 \text{HO} \quad \quad \text{Ar}^2
 \end{array}
 \quad (11)$$

【0030】

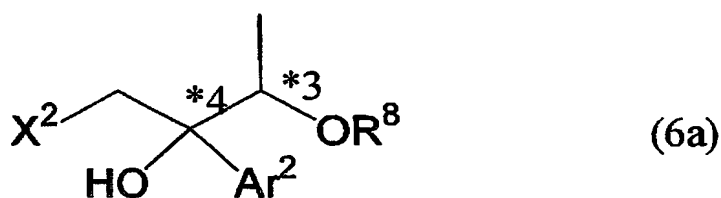
(式中、Y、Ar²、Z、*3、は前記におなじ。*4は不斉炭素を表す。) で表わされる光学活性ヒドロキシ化合物の製造法に関する。

【0031】

また、本発明は下記一般式 (6a) ;

【0032】

【化33】

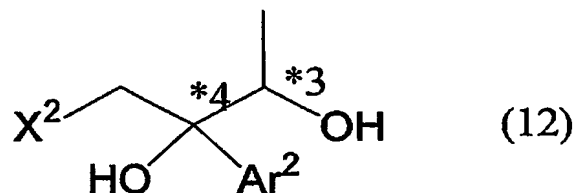


【0033】

(式中、X²はハロゲンを表し、Ar²は炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、*3、*4は不斉炭素原子を表す。R⁸は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、または、置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。) で表わされる化合物を酸処理、フッ素化合物処理および水素化分解反応のうち少なくとも1つの方法を行うとことにより、一般式 (12) ;

【0034】

【化34】

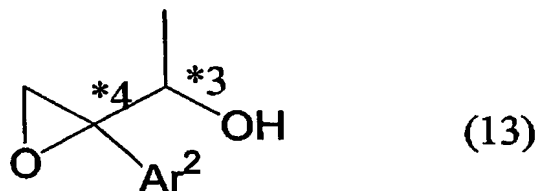


【0035】

(式中、X²、Ar²、*3、*4は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロジオール誘導体に導き、つぎに、塩基で処理することを特徴とする、一般式 (13) ;

【0036】

【化35】



【0037】

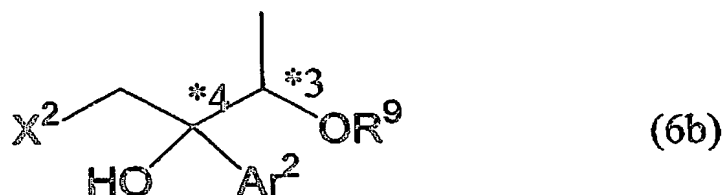
(式中、 Ar^2 、*3、*4 は前記におなじ。) で表わされる光学活性エポキシアルコール誘導体の製造法に関する。

【0038】

また、本発明は、下記一般式 (6b) ；

【0039】

【化36】

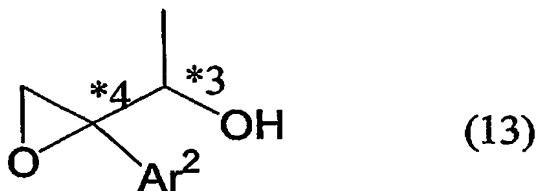


【0040】

(式中、 X^2 はハロゲンを表し、 Ar^2 は炭素数 6 ～ 20 の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、*3、*4 は不斉炭素原子を表す。 R^9 は炭素数 1 ～ 20 の置換もしくは無置換のアシル基を表わす。) で表わされる化合物と塩基を反応させることによる、下記一般式 (13) ；

【0041】

【化37】



【0042】

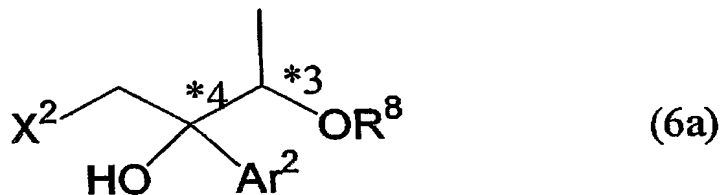
(式中、 Ar^2 、*3、*4 は前記におなじ) で表わされる光学活性エポキシアルコール誘導体の製造法に関する。

【0043】

また、本発明は、下記一般式 (6a) ；

【0044】

【化38】

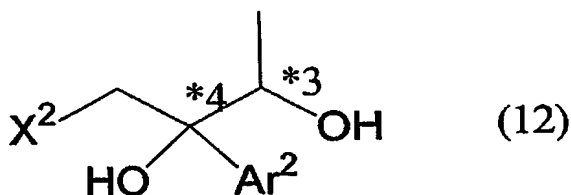


【0045】

(式中、 X^2 はハロゲンを表し、 Ar^2 は炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、*3、*4は不斉炭素原子を表す。 R^8 は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のシリル基、または置換もしくは無置換のヘテロ環を表わす。) で表わされる化合物を酸処理、フッ素化合物処理、および、水素化分解反応のうち少なくとも1つの方法を行うとことを特徴とする、下記一般式 (12) ；

【0046】

【化39】



【0047】

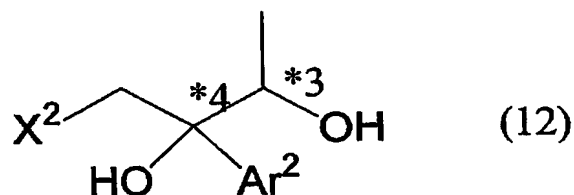
(式中、 X^2 、 Ar^2 、*3、*4 は前記におなじ。) で表わされる光学活性ハロジオール誘導体の製造法に関する。

【0048】

また、本発明は、下記一般式 (12) ；

【0049】

【化40】

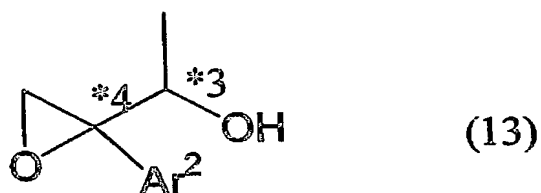


【0050】

(式中、X²はハロゲンを表し、Ar²は炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、*3、*4は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性ハロジオール誘導体を、塩基で処理することを特徴とする、下記一般式(13)；

【0051】

【化41】



【0052】

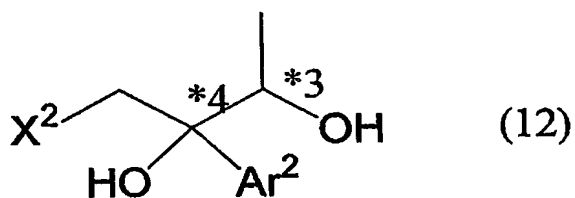
(式中、Ar²、*3、*4は前記におなじ。)で表わされる光学活性エポキシアルコール誘導体の製造法に関する。

【0053】

また、本発明は、下記一般式(12)；

【0054】

【化42】

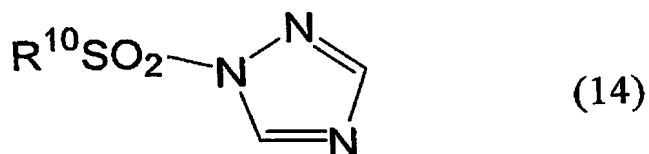


【0055】

(式中、 X^2 はハロゲンを表し、 Ar^2 は炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基を表わし、*3、*4は不斉炭素原子を表す。) で表わされる光学活性ハロジオール誘導体を、下記一般式(14)；

【0056】

【化43】

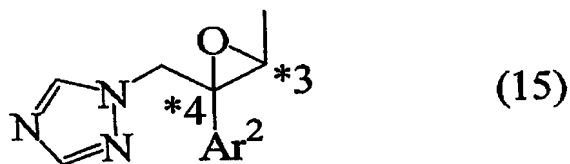


【0057】

(式中、 R^{10} は炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、または、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基を表わす。) で表わされる化合物と反応させることを特徴とする、下記一般式(15)；

【0058】

【化44】



【0059】

(式中、 Ar^2 、*3、*4は前記におなじ。) で表わされる光学活性エポキシド誘導体の製造法に関する。

【0060】

以下に本発明を詳述する。

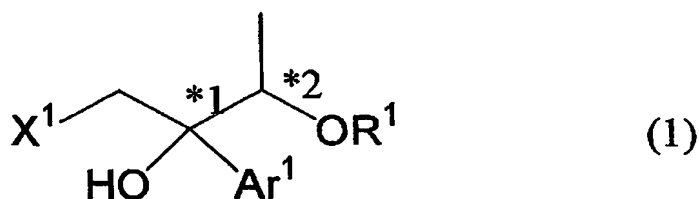
【0061】

【発明の実施の形態】

まず、下記式(1)；

【0062】

【化 4 5】



【0063】

で表わされるハロヒドリン誘導体化合物について述べる。式中、 X^1 はハロゲン原子を表わし、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができるが、好ましくは塩素原子、臭素原子であり、さらに好ましくは塩素原子である。

【0064】

R^1 はアルキル基、アリール基、アラルキル基、シリル基、アシル基、またはヘテロ環を表わす。各々について説明する。以下、本明細書中に示す炭素数については、置換基の炭素数は含まない値である。

【0065】

アルキル基としては、炭素数1～20の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基などを挙げることができる。アリール基としては、炭素数6～20の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げることができる。アラルキル基としては、炭素数7～20の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-(4-メチルフェニル)エチル基、1-(4-メトキシ

フェニル) エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げることができる。シリル基としては、ケイ素上に炭素数1~18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6~20の置換もしくは無置換のアリール基、または、炭素数7~20の置換もしくは無置換のアラルキル基からそれぞれ独立に選ばれる0~3個の基が結合した基を示し、アルキル基、アリール基、アラルキル基としてはそれぞれ上述の基を挙げることができ、具体的なシリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリプロピルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、ジメチルフェニルシリル基、エチルジメチルシリル基、ジメチルプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基などを挙げることができる。アシル基としては、炭素数1~20の置換もしくは無置換のものを示し、たとえば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、ピバロイル基、ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ベンゾイル基、4-メチルフェニルベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基などを挙げることができる。ヘテロ環としては、置換もしくは無置換のものを示し、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサベン-2-イル基などを例示することができる。これらのうち、好ましくは、シリル基、アシル基、ヘテロ環であり、さらに好ましくはシリル基の場合、tert-ブチルジメチルシリル基であり、アシル基の場合、ピバロイル基であり、ヘテロ環の場合テトラヒドロピラニル基である。

【0066】

Ar¹としては、炭素数6~18の置換もしくは無置換のアリール基を示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブromoフェ

ニル基、4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基などを挙げることができるが、好ましくは4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基であり、さらに好ましくは2,4-ジフルオロフェニル基である。

【0067】

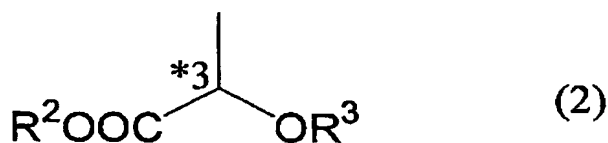
*1で表わされる不斉炭素はR体の絶対配置を有するものであってもよいし、S体の絶対配置を有するものであってもよく、同様に*2で表わされる不斉炭素はR体の絶対配置を有するものであっても、S体の絶対配置を有するものであってもよいが、好ましくは*1はS体、*2はR体であり、このような絶対配置を有する(1)は本発明者らによってトリアゾール系抗真菌剤中間体としての用途が見出された新規化合物である。

【0068】

次に、下記式(2)；

【0069】

【化46】



【0070】

で表わされるプロピオン酸エステル化合物と、下記一般式(3)；

【0071】

【化 4 7】

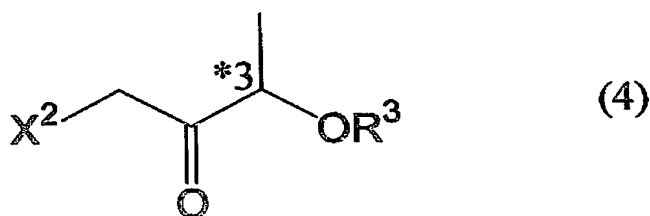


【0072】

で表わされるハロ酢酸誘導体と塩基によって調製されるエノラートを反応させた後、酸処理し、下記式 (4) ;

【0073】

【化 4 8】



【0074】

で表わされるハロケトン誘導体を製造する工程について述べる。

【0075】

本工程で使用されるプロピオン酸エステル誘導体 (2) は、市販されている L- または D- 乳酸エステルを直接使用しても良いし、必要に応じて公知技術として知られている一般的な方法 (たとえば、プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス サードエディションに記載の方法) で水酸基上に置換基を導入したもののもちいてもよい。

【0076】

式中、 R^2 はアルキル基、アリール基、アラルキル基を表わす。

アルキル基としては、炭素数 1 ~ 18 の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基などを挙げるができる。アリール基としては炭素数 6 ~ 20 の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル

基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げることができる。アラルキル基としては炭素数7～20の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-(4-メチルフェニル)エチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げることができる。これらのなかで、好ましくはアルキル基であり、さらに好ましくはメチル基、またはエチル基である。

【0077】

R³としてはアルキル基、アリール基、アラルキル基、シリル基、アシル基、またはヘテロ環を表わす。アルキル基としては、炭素数1～18の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基などを挙げることができる。アリール基としては炭素数6～20の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げることができる。アラルキル基としては炭素数7～20の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-(4-メチルフェニル)エチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニル

プロピル基等を挙げることができる。シリル基としては、ケイ素上に炭素数 1 ～ 18 の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数 6 ～ 20 の置換もしくは無置換のアリール基、または、炭素数 7 ～ 20 の置換もしくは無置換のアラルキル基からそれぞれ独立に選ばれる 0 ～ 3 個の基が結合したシリル基を示し、アルキル基、アリール基、アラルキル基としてはそれぞれ上述の基を挙げることができ、具体的なシリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリプロピルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、ジメチルフェニルシリル基、エチルジメチルシリル基、ジメチルプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基などを挙げることができる。アシル基としては、炭素数 1 ～ 20 の置換もしくは無置換のものを示し、たとえば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、ピバロイル基、ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ベンゾイル基、4-メチルフェニルベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基などを挙げることができる。ヘテロ環としては、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサソ-2-イル基などを例示することができる。これらのうち、好ましくは、シリル基、アシル基、ヘテロ環であり、さらに好ましくはシリル基の場合、tert-ブチルジメチルシリル基であり、アシル基の場合、ピバロイル基であり、ヘテロ環の場合テトラヒドロピラニル基である。

【0078】

*3 で表わされる不斉炭素は R 体の絶対配置を有するものであってもよいし、S 体の絶対配置を有するものであってもよく、同様に *4 で表わされる不斉炭素は R 体の絶対配置を有するものであっても、S 体の絶対配置を有するものであってもよいが、好ましくは *3 は R 体、*4 は S 体である。

【0079】

式 (3) 中、 X^2 はハロゲン原子を表わし、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができるが、好ましくは塩素原子、臭素原子

であり、さらに好ましくは塩素原子である。

【0080】

式(3)中、 M^1 は水素、アルカリ金属、またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。具体的には、水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、塩化カルシウム等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。好ましくはナトリウムまたは塩化マグネシウムであり、さらに好ましくはナトリウムである。

【0081】

従って、好ましいハロ酢酸誘導体(3)としては、たとえばクロロ酢酸ナトリウム、プロモ酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0082】

ハロ酢酸誘導体(3)の使用量としては、プロピオン酸エステル誘導体(2)に対して1~10モル当量であり、好ましくは1~3モル当量である。

【0083】

ハロ酢酸誘導体(3)からエノラートを調製する際に用いられる塩基としては、特に限定されず、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジイソプロピルアミド、臭化マグネシウムジイソプロピルアミド、塩化マグネシウムジシクロヘキシルアミド等の金属アミド類やメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、臭化メチルマグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウム、塩化*tert*-ブチルマグネシウム等のアルキル金属類、さらにはナトリウムメトキシド、マグネシウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等の金属アルコキシドまたは水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等を挙げることができるが、なかでも塩化*tert*-ブチルマグネシウムが好ましい。

【0084】

これら塩基の使用量は、プロピオン酸エステル誘導体(2)に対して1~10モル当量であり、好ましくは2~5モル当量である。

【0085】

本工程において、エノラートとプロピオン酸エステル誘導体(2)を反応させ

る際にアミンを共存させると収率が向上する場合がある。

【0086】

上記アミンとしては、特に限定されないが、第三アミンが好ましく、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリオクチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン等のアルキルアミンやジメチルアニリン、ジエチルアニリン等のアリールアミン、またはピリジン、キノリン等の芳香族アミンを挙げることができる。さらにこのましくはトリエチルアミンである。

【0087】

アミンの使用量は、プロピオン酸エステル誘導体(2)に対して1～5モル当量であり、好ましくは1～3モル当量である。

【0088】

本工程において、ハロ酢酸誘導体(3)、塩基、プロピオン酸エステル誘導体(2)およびアミンの混合順序は任意であるが。例えば、ハロ酢酸誘導体(3)、プロピオン酸エステル誘導体(2)およびアミンの混合液に対して塩基の溶液を滴下することにより、エノラート調製およびエノラートとプロピオン酸エステル誘導体(2)の反応を一度に行うことができる。

【0089】

本工程において用いられる反応溶媒は、特に限定されないが、塩基として金属アミド類あるいはアルカリ金属塩を使用する場合、非プロトン性溶媒の使用が好ましい。非プロトン性溶媒としては、たとえば、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒等を挙げることができるが、好ましくはTHFである。なお、これらは、単独で用いても、2種以上を併用してもよい。

【0090】

反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ の範囲であり、使用する塩基、溶媒の種類により好ましい反応温度は異なるが、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

【0091】

本工程において、化合物(2)と上記エノラートの反応終了後、酸処理を行うことにより、前記式(4)で表される化合物を得ることができる。酸処理で用いられる酸は、一般的な無機酸または有機酸であればよく、特に限定されないが、塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸等を例示することができる。

【0092】

酸処理を行う際の温度は特に限定されないが、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ が適当である。酸の使用量は塩基に対して1モル当量 \sim 100モル当量であり、このましくは1モル当量 \sim 50モル当量、さらに好ましくは1モル当量 \sim 20モル当量である。

【0093】

本工程で反応した後、前記式(4)で表される生成物は酢酸エチル、エーテル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒から抽出することにより得ることができ、必要に応じてクロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの操作により精製単離することができる。また、精製することなく、次工程に供してもよい。

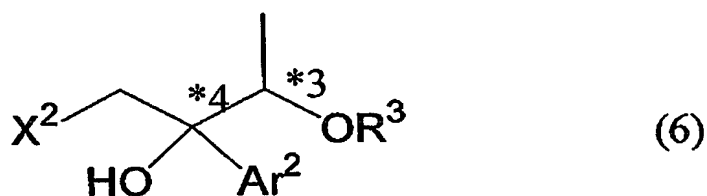
【0094】

次に、前記式(4)で表されるハロケトン誘導体と下記一般式(5)；
 Ar^2M^2 (5)

で表される化合物との反応により、下記式(6)；

【0095】

【化49】



【0096】

で表される光学活性ハロヒドリン誘導体を製造する工程について述べる。

【0097】

式(5)中、 Ar^2 としては、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基を示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基などを挙げることができるが、好ましくは4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基であり、さらに好ましくは2,4-ジフルオロフェニル基である。

【0098】

M^2 はアルカリ金属またはハロゲン化アルカリ土類金属を表わす。具体的には、リチウム、ナトリウム、カリウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、塩化カルシウム等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。好ましくはリチウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウムであり、さらに好ましくは塩化マグネシウム、臭化マグネシウムである。

【0099】

化合物(5)は、市販されているものもあり、また対応する芳香族ハロゲン化合物と金属化合物から既知の方法(たとえばテトラヘドロネターズ 42、3331、2001)にて容易に調製することができる。使用量としては、ハロケトン化合物(4)に対して0.5～5.0モル当量であり、好ましくは1.0～3.0当量である。

【0100】

反応温度は、通常 -100°C ～ 50°C の範囲で、後述する溶媒の種類により好ましい反応温度は異なるが、 -20°C ～ 30°C が好ましい。

【0101】

反応時間は、反応温度により異なるが、通常0.5～36時間であり、好ましくは1.0～24時間である。

【0102】

本工程において用いられる反応溶媒は、特に限定されないが、非プロトン性溶媒の使用が好ましい。非プロトン性溶媒としては、たとえば、ベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、*N*-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒等を挙げることができるが、好ましくはTHF、トルエン、ヘキサンである。なお、これらは、単独で用いても、2種以上を併用してもよい。

【0103】

本工程で反応を行った後、生成物(6)は酢酸エチル、エーテル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒から抽出することにより得ることができる。

【0104】

この反応は、置換基の種類にもよるが、通常、高立体選択的に進行し、高いジアステレオマー比で光学活性ハロヒドリン誘導体(6)を得ることができる。また、必要に応じてクロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの操作により精製単離することができる。また、精製、単離することなく、次工程に供してもよい。

【0105】

また、化合物(6)は、通常、ジアステレオマー混合物として生成するので、必要に応じて結晶化によりそのジアステレオマー過剰率を好適に高めることができる。ここで、ジアステレオマー過剰率とは、

$$\frac{(\text{ジアステレオマーAの存在量} - \text{ジアステレオマーBの存在量})}{(\text{ジアステレオマーAの存在量} + \text{ジアステレオマーBの存在量})} \times 100 \%$$

で定義される。

【0106】

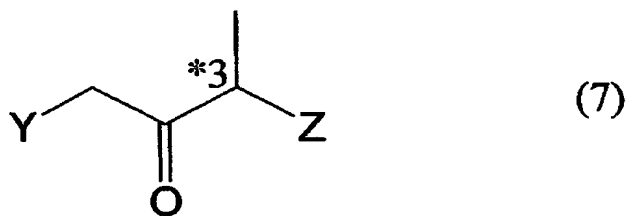
結晶化に用いる溶媒としては化合物により異なるため特に制限はなく、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、ベンゼン、キシレン、トリメチルベンゼン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸*n*-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸*n*-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸*tert*-ブチル、ジメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、アセトン、DMF、DMSO、NMP、およびこれら2種以上の混合溶媒などを挙げることができる。

【0107】

次に、下記一般式(7)；

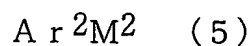
【0108】

【化50】



【0109】

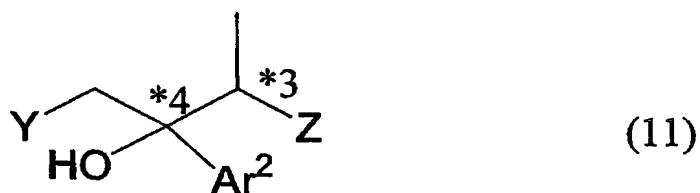
で表されるハロケトン誘導体と下記一般式(5)；



で表される化合物の反応による下記一般式(11)；

【0110】

【化51】



【0111】

で表される光学活性ハロヒドリン誘導体の製造工程について述べる。Ar²、M²、*3、*4は前記に同じである。

【0112】

Yはハロゲン原子、置換もしくは無置換のヘテロ環を示す。

【0113】

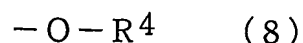
ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができるが、望ましくは塩素原子、臭素原子であり、さらに好ましくは塩素原子である。

【0114】

ヘテロ環としては、置換されていても無置換でもよいヘテロ環があげられ、例えば、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリジミル基、チエニル基、ヒドロキシピリジル基、イミダゾール基、チアゾール基、ピラゾール基、ピラゾロン基、イソオキサゾール基、イソチアゾール基、ピロール基、フラン基、トリアゾール基などを挙げることができるが、好ましくはトリアゾール基である。

【0115】

式(7)中、Zは下記一般式(8)；

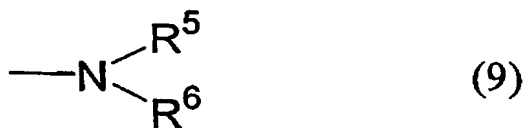


[式中、R⁴は水素、アルキル基、アリール基アラルキル基、シリル基、またはアシル基を表わす。]

下記一般式(9)；

【0116】

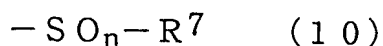
【化52】



【0117】

[式中、 R^5 、 R^6 はそれぞれ独立に水素、アルキル基、アリール基アラルキル基、シリル基、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、または、アリールオキシカルボニル基を表わす。]

または、下記一般式(10)；



[式中、 R^7 は水素、アルキル基、アリール基またはアラルキル基を表わす。 n は0～2の整数を表わす。]を表わす。

式(8)、式(9)、式(10)において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が表わすアルキル基としては、炭素数1～18の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、 n -ヘキシル基などを挙げることができる。アラルキル基としては炭素数7～20の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-(4-メチルフェニル)エチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げるができる。アリール基としては炭素数6～20の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げるができる。

【0118】

さらにR⁴、R⁵、R⁶が表わす、シリル基としては、ケイ素上に、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、または、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアラルキル基からそれぞれ独立に選ばれる0～3個の基が結合した基を示し、アルキル基、アリール基、アラルキル基としてはそれぞれ上述の基を挙げることができ、シリル基として具体例を挙げればトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリプロピルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、ジメチルフェニルシリル基、エチルジメチルシリル基、ジメチルプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基などを挙げるができる。

【0119】

R⁴、R⁵、R⁶が示すアシル基としては、炭素数1～20の置換もしくは無置換のものを示し、たとえば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、ピバロイル基、ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ベンゾイル基、4-メチルフェニルベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基などを挙げるができる。

【0120】

また、R⁵またはR⁶が示すアルキルオキシカルボニル基としては、炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基置換オキシカルボニル基があげられ、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、sec-ペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基などを挙げるができる。アラルキルオキシカルボニル基としては炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基置換オキシカ

ルボニル基があげられ、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、1-フェニルエチルオキシカルボニル基、2-フェニルエチルオキシカルボニル基、4-メチルベンジルオキシカルボニル基、3-メチルベンジルオキシカルボニル基、2-メチルベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、3-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-メトキシベンジルオキシカルボニル基、4-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、4-シアノベンジルオキシカルボニル基、3-シアノベンジルオキシカルボニル基、2-シアノベンジルオキシカルボニル基、3,4-ジメチルベンジルオキシカルボニル基、2,4-ジメチルベンジルオキシカルボニル基、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、1-フェニルプロピルオキシカルボニル基、2-フェニルプロピルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基などを挙げることができる。アリールオキシカルボニル基としては、炭素数6~20の無置換もしくは置換のアリール基置換オキシカルボニル基を示し、例えば、フェニルオキシカルボニル基、1-ナフチルオキシカルボニル基、2-ナフチルオキシカルボニル基、4-メチルフェニルオキシカルボニル基、3-メチルフェニルオキシカルボニル基、2-メチルフェニルオキシカルボニル基、4-メトキシフェニルオキシカルボニル基、3-メトキシフェニルオキシカルボニル基、2-メトキシフェニルオキシカルボニル基、4-ニトロフェニルオキシカルボニル基、3-ニトロフェニルオキシカルボニル基、2-ニトロフェニルオキシカルボニル基、4-クロロフェニルオキシカルボニル基、3-クロロフェニルオキシカルボニル基、2-クロロフェニルオキシカルボニル基、4-ブロモフェニルオキシカルボニル基、3-ブロモフェニルオキシカルボニル基、2-ブロモフェニルオキシカルボニル基、4-シアノフェニルオキシカルボニル基、3-シアノフェニルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、2-シアノフェニルオキシカルボニル基、などを挙げることができる。

【0121】

R⁴が示すヘテロ環としては、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニ

ル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、1, 4-ジオキサン-2-イル基などを例示することができる。

【0122】

これらのうち、 R^4 として好ましいのは、シリル基、アシル基、ヘテロ環であり、シリル基のなかで特に好ましくはtert-ブチルジメチルシリル基、アシル基の中で特に好ましくはピバロイル基、ヘテロ環で好ましくはテトラヒドロピラニル基があげられる。

【0123】

R^5 、 R^6 としては特に限定されず、上記置換基類の任意の組み合わせでよいが、好ましくは、 R^5 が水素で、 R^6 はベンジルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、または、メチルオキシカルボニル基である。

R^7 として好ましくは、メチル基、フェニル基である。

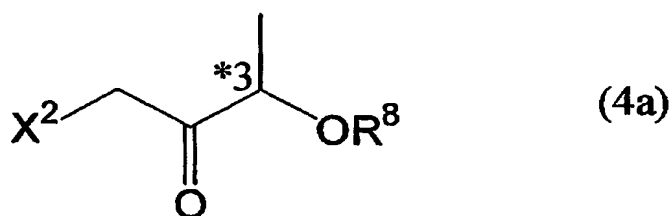
反応は、上で述べた化合物(4)と化合物(5)を反応させ化合物(6)を製造する工程と同様の条件で実施することができる。

【0124】

次に、下記一般式(4a)；

【0125】

【化53】

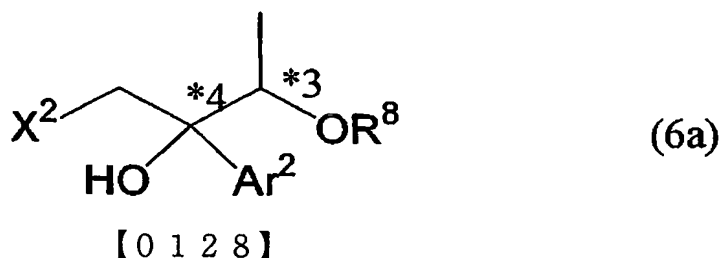


【0126】

で表されるハロケトン誘導体と前記式(5)で表される化合物との反応により下記式(6a)；

【0127】

【化54】



で表される光学活性ハロヒドリン誘導体の製造工程について述べる。

式中、 X^2 、*3、*4は上記に同じである。 R^8 としては、アルキル基、アリール基、アラルキル基、シリル基、またはヘテロ環があげられる。

【0129】

アルキル基としては、炭素数1～18の置換もしくは無置換のものがあげられ、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基などを挙げる事ができる。アリール基としては炭素数6～20の置換もしくは無置換のものがあげられ、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げる事ができる。アラルキル基としては炭素数6～20の置換もしくは無置換のものがあげられ、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-(4-メチルフェニル)エチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げる事ができる。シリル基としては、ケイ素上に炭素数1～18の置換もしくは無置換のアルキル基、炭素数6～20の置換もしくは無置換のアリール基、または、炭素数7～20の置換もしくは無置換のアラルキル基からそれぞれ独立に選ばれる0～3個の基が結合した基を示し、アルキル基、アリール基、ア

ラルキル基としてはそれぞれ上述の基を挙げることができ、シリル基として例示すれば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリプロピルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、ジメチルフェニルシリル基、エチルジメチルシリル基、ジメチルプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、トリフェニルシリル基などを挙げることができる。

【0 1 3 0】

ヘテロ環としては、置換もしくは無置換のものをあげることができ、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサソ-2-イル基などを例示することができる。

【0 1 3 1】

これらのうち、好ましくは、シリル基、ヘテロ環であり、特に好ましくはシリル基ではtert-ブチルジメチルシリル基、ヘテロ環ではテトラヒドロピラニル基である。

【0 1 3 2】

式(5)中、 A_{r2} 、 M^2 は前記に同じである。

【0 1 3 3】

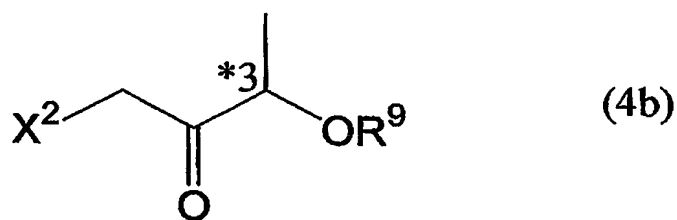
反応は、上で述べた前記式（４）から前記式（５）を用いて前記式（６）を実施する反応と同様の条件で製造することができる。

【 0 1 3 4 】

次に、下記一般式 (4 b) ;

【0 1 3 5】

【化 5 5】



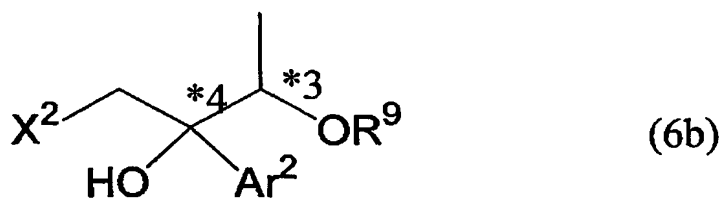
【0 1 3 6】

で表されるハロケトン誘導体と前記式(5)で表される化合物との反応により下

記式 (6b) ;

【0137】

【化56】



【0138】

で表される光学活性ハロヒドリン誘導体の製造工程について述べる。

【0139】

式 (4b) 中、 X^2 、 $*3$ 、 $*4$ は上記に同じである。 R^9 としては、炭素数 1 ~ 20 の置換もしくは無置換のアシル基があげられる。アシル基としては、たとえば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、ピバロイル基、ペンチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基、ベンゾイル基、4-メチルフェニルベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基などを挙げることができるが、好ましくはピバロイル基である。

【0140】

式 (5) 中、 Ar^2 、 M^2 は前記に同じである。

【0141】

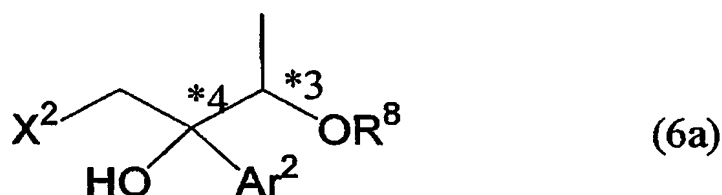
反応は、上で述べた前記式 (4) から前記式 (5) を用いて前記式 (6) を実施する反応と同様の条件で製造することができる。

【0142】

次に、下記一般式 (6a) ;

【0143】

【化57】

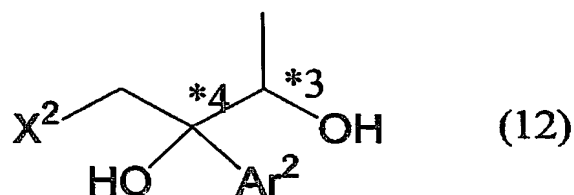


【0144】

で表される化合物から下記一般式(12)；

【0145】

【化58】



【0146】

で表される光学活性ハロジオール誘導体への変換工程について述べる。

【0147】

式中、 Ar^2 、 X^2 、 R^8 、*3、*4は前記と同じである。

【0148】

化合物(6a)から化合物(12)へ変換する際には、例えばプロテクティブグループインオーガニックシンセシスサードエディションに記載の方法のように、酸処理、フッ素化合物処理、および水素化分解反応のいずれかを用いることができる。酸処理に用いる酸としては塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩化アンモニウムなどを例示することができ、好ましくは塩酸、硫酸、塩化アンモニウムである。フッ素化合物処理に用いるフッ素化合物としてはフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化リチウム、フッ化セシウムなどを例示することができるが、好ましくはTBAF、フッ化カリウム、フッ化ナトリウムである。水素化分解反応としては、パラジウム化合物、白金化合物、ロジウム化合物、ルテニウム化合物などの貴金属化合物を用いて、水素、ギ酸

、ギ酸アンモニウムなどの水素源となる化合物で水素化分解すればよい。

【0149】

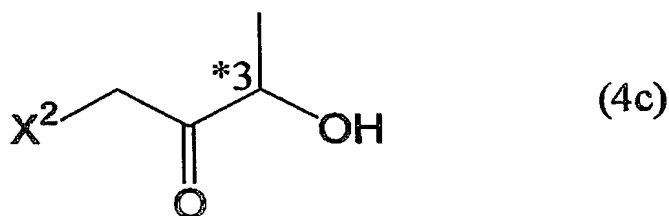
R⁸がシリル基である場合には酸処理またはフッ素化合物処理が好ましい。R⁸がアルキル基、アラルキル基、アリール基の場合は、酸処理または水素化分解反応が好ましい。

【0150】

次に、下記一般式(4c)；

【0151】

【化59】



【0152】

で表される化合物に前記式(5)で表される化合物を反応させて、前記式(12)で表される化合物へ変換する工程について述べる。

【0153】

式(4c)中、X²は上記に同じである。*3、*4は不斉炭素原子を表す。

【0154】

式(5)中、Ar²、M²は前記に同じである。

【0155】

化合物(5)は、使用量としては、ハロケトン化合物(4c)に対して0.5～5.0モル当量であり、好ましくは2.0～4.0当量である。

【0156】

反応温度は、通常-100℃～50℃の範囲で、後述する溶媒の種類により好ましい反応温度は異なるが、-20℃～30℃が好ましい。

【0157】

反応時間は、反応温度により異なるが、通常0.5～36時間であり、好ましくは1.0～24時間である。

【0158】

本工程において用いられる反応溶媒は、特に限定されないが、非プロトン性溶媒の使用が好ましい。非プロトン性溶媒としては、たとえば、ベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、*N*-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒等を挙げることができるが、好ましくは THF、トルエン、ヘキサンである。なお、これらは、単独で用いても、2 種以上を併用してもよい。

【0159】

本工程で反応を行った後、生成物 (12) は酢酸エチル、エーテル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒から抽出することにより得ることができる。

【0160】

この反応は、置換基の種類にもよるが、通常、高立体選択的に進行し、高いジアステレオマー比で光学活性ハロヒドリン誘導体 (12) を得ることができる。また、必要に応じてクロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの操作により精製分離することができる。また、精製することなく、次工程に供してもよい。

【0161】

また、化合物 (12) は、通常、ジアステレオマー混合物として生成するので、必要に応じて結晶化によりそのジアステレオマー過剰率を好適に高めることができる。

【0162】

結晶化に用いる溶媒としては化合物により異なるため特に制限はなく、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、ベンゼン、キシレン、トリメチルベンゼン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸 *n*-ブチル、酢酸イ

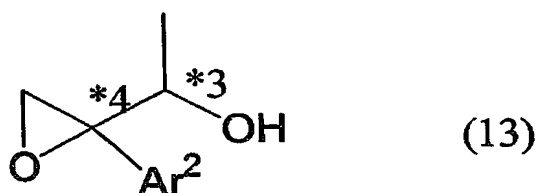
ソブチル、酢酸 *tert*-ブチル、ジメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、アセトン、DMF、DMSO、NMP、およびこれら 2 種以上の混合溶媒などを挙げることができる。

【0163】

次に、前記式 (12) で表されるハロジオールから下記一般式 (13) ;

【0164】

【化60】



【0165】

で表される光学活性エポキシアルコール誘導体への変換工程について述べる。式中、 Ar^2 , *3, *4 は前記と同じである。

【0166】

反応に用いられる塩基としては、特に限定されず、無機塩基及び有機塩基などがあげられる。無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどがあげられる。有機塩基としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウム、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドであり、さらに好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。

【0167】

使用される塩基の量は、化合物 (12) に対し、1.0～10.0モル当量であり、好ましくは1.0～5.0モル当量である。

【0168】

反応溶媒としては特に限定されず、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、メチル *tert*-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、DMSO、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水などを用いることができ、これらは単独で用いても、2種以上を併用してもよい。

【0169】

反応温度は、通常、 -20°C ～ 60°C の範囲であり、使用する塩基、溶媒の種類により好ましい反応温度は異なるが、 -10°C ～ 50°C が好ましい。

【0170】

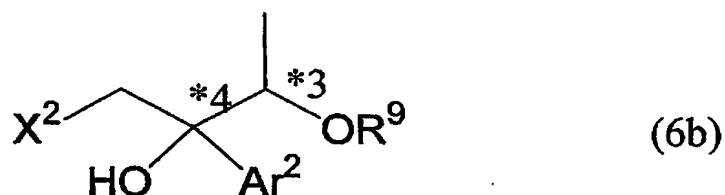
生成物 (13) は酢酸エチル、エーテル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒から抽出することにより得ることができ、必要に応じてクロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの操作により精製単離することができる。

【0171】

次に下記一般式 (6b) ；

【0172】

【化61】



【0173】

で表される化合物から前記式 (13) で表されるエポキシド誘導体への変換工程についてのべる。

【0174】

式 (6b) 中、 Ar^2 、 X^2 、 R^9 、*3、*4 は前記と同じである。

【0175】

使用される塩基としては、特に制限されず、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナ

トリウム、炭酸リチウムなどの無機塩基や酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウム、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基などが挙げられるが、特に好ましくは、水酸化テトラブチルアンモニウム、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドである。

【0176】

使用される塩基の量は、化合物(6b)に対し、1.0～10.0モル当量であり、好ましくは1.0～5.0モル当量である。

【0177】

反応溶媒としては特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、DMF、メタノール、エタノール、イソプロパノール、水などを挙げる事ができ、これらは、単独で用いても、2種以上を併用してもよい。

【0178】

反応温度は、通常、-20℃～60℃の範囲であり、使用する塩基、溶媒の種類により好ましい反応温度は異なるが、-10℃～50℃が好ましい。

【0179】

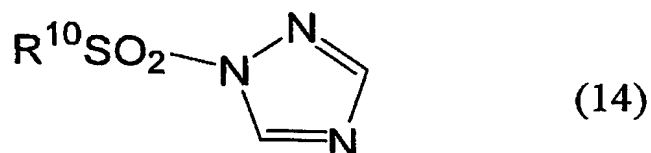
生成物(13)は酢酸エチル、エーテル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒から抽出することにより得ることができ、必要に応じてクロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの操作により精製単離することができる。

【0180】

最後に、前記式(12)で表される化合物と下記一般式(14)；

【0181】

【化 6 2】

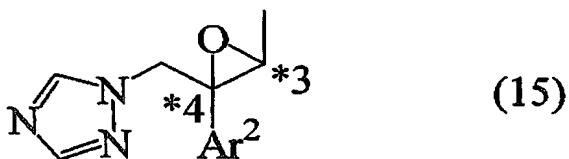


【0182】

で表される化合物を反応させて下記一般式 (15) ;

【0183】

【化 6 3】



【0184】

で表される化合物を製造する工程について述べる。

【0185】

式 (15) 中、 Ar^2 , *3, *4 は前記と同じである。

【0186】

前記式 (14) で表される化合物は例えばトリアゾールとスルホン酸クロリドから製造される (J. Am. Chem. Soc. 97, 7332, 1975)。

【0187】

式 (14) 中、 R^{10} はアルキル基、アリール基、アラルキル基を表わす。アルキル基としては、炭素数 1 ~ 18 の置換もしくは無置換のものを示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基などを挙げることができる。アリール基としては炭素数 6 ~ 20 の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-メトキシフェニ

ル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-フェニルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基などを挙げることができる。アラルキル基としては炭素数7~20の置換もしくは無置換のものを示し、例えば、ベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-(4-メチルフェニル)エチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等を挙げることができる。化合物(14)の使用量は、化合物(12)に対し、1.0~5.0モル当量であるが、好ましくは1.0~3.0モル当量である。

【0188】

前記式(12)と前記式(14)で表される化合物の反応は、塩基存在下行われる。使用される塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウムなどの無機塩基や酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウム、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザン、カリウムヘキサメチルジシラザン、ナトリウムヘキサメチルジシラザンが挙げられるが、特に好ましくは、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシドである。

【0189】

使用される塩基の量は、化合物(12)に対し、1.0~10.0モル当量であり、好ましくは1.0~5.0モル当量、さらに好ましくは1.0~3.0モル当量である。

【0190】

反応溶媒としては特に限定されないが、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、DM

SOなどを挙げることができ、これらは、単独で用いても、2種以上を併用してもよい。

【0191】

反応温度は、通常、 -20°C ～ 60°C の範囲であり、使用する塩基、溶媒の種類により好ましい反応温度は異なるが、 0°C ～ 50°C が好ましい。

【0192】

生成物(15)は酢酸エチル、エーテル、ヘキサン、トルエンなどの有機溶媒から抽出することにより得ることができ、必要に応じてクロマトグラフィー、結晶化、蒸留などの操作により精製単離することができる。

【0193】

【実施例】以下に例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0194】

(実施例1) (R)-1-クロロ-3-ヒドロキシブタン-2-オン

(R)-乳酸メチル6.246 g (60 mmol)、クロロ酢酸ナトリウム10.49 g (90 mmol)、トリエチルアミン9.09 g (90 mmol)、THF 250 ml 混合物を氷冷し、ここに塩化tert-ブチルマグネシウム(1.75M) 137 g (240 mmol) 溶液を2時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに室温で2時間反応させた後、反応溶液中に濃塩酸20 ml / 水50 ml を加え、 25°C で0.5時間攪拌した。生成物を酢酸エチル(200 ml \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物として表題化合物を6.03 g 得た(収率82%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.30 (s, 2H), 4.55 (q, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$)。

【0195】

(実施例2) (R)-1-クロロ-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オン

(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピオン酸エチル5.00 g (21.52 mmol)、クロロ酢酸ナトリウム3.76 g (32

3 mmol)、トリエチルアミン2.18 g (21.5 mmol)、THF 50 ml 混合物を氷冷し、ここに塩化tert-ブチルマグネシウム37 ml (1.75 M、64.6 mmol) 溶液を1時間かけて滴下した。滴下終了後、0℃で3時間反応させた後、反応溶液中に6 M塩酸(約20 ml)を加えpH=6.0に調整し、続いて25℃で2時間攪拌した。生成物を酢酸エチル(100 ml × 2)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物として、表題化合物を5.19 g得た(収率100%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.24 (d, 3H, J=6.8 Hz), 4.35 (q, 1H, J=6.8 Hz), 5.50 (q, 2H, J=17.0 Hz)。

【0196】

(実施例3) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オール

窒素雰囲気下、マグネシウム0.693 g (28.5 mmol) を無水THF 5 ml に浸し、ここに、0℃で2,4-ジフルオロフェニルプロモベンゼン5.00 g (26.0 mmol) / THF 21 ml 溶液を滴下した。滴下終了後、0℃でさらに2時間攪拌した後、さらに室温で1時間攪拌し、臭化2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム(0.62 M)を得た。

【0197】

次に、(R)-1-クロロ-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オン0.69 g (3.0 mmol) のTHF 5 ml 溶液を0℃に冷却し、ここに、実施例3と同様の方法で調整した臭化2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム5.3 ml (3.3 mmol) を15分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに2時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液10 ml を添加し、反応を停止した。さらに、水10 ml を加え、酢酸エチル(20 ml × 2)抽出した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物を1.003 g得た。HPLC (カラム: COSMOSIL ナカライテスク社、移動相: アセトニトリル/0.01 wt%リン酸水溶液=7/3、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 40℃、検出器: UV 210 nm、保持時間25分 (

2 S, 3 R)、20分(2 R, 3 R))にて定量分析を行い、表題化合物を0.918 g (収率89%)得た((2 S, 3 R) : (2 R, 3 R) = 91 : 9)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (2 S, 3 R) δ 0.10 (s, 6 H), 0.93 (s, 12 H), 3.85 (d, 1 H, J = 12.0 Hz), 4.07 (d, 1 H, J = 12.0 Hz), 4.36 (q, 1 H, J = 6.6 Hz), 6.77-6.80 (m, 1 H), 6.91-6.93 (m, 1 H), 7.69-7.71 (m, 1 H)。

【0198】

(実施例4) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オン0.69 g (3.0 mmol)のTHF 5 ml溶液を-20℃に冷却し、ここに、実施例3と同様の方法で調整した臭化2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液5.3 ml (3.3 mmol)を15分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに2時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液10 mlを添加し、反応を停止した。さらに、水10 mlを加え、酢酸エチル抽出(20 ml × 2)した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物を得た。HPLCにて定量分析(HPLC測定条件は実施例3に同じ)を行い、収率68%で表題化合物を得た。((2 S, 3 R) : (2 R, 3 R) = 92 : 8)。

【0199】

(実施例5) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オン0.69 g (3.0 mmol)のトルエン 5 ml溶液を0℃に冷却し、ここに、実施例3と同様の方法で調整した臭化2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液5.3 ml (3.3 mmol)を15分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに2時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液10 mlを添加し、反応を停止した。さらに、水10 mlを加え、酢酸エチル抽出(20 ml × 2)した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物を得た。H

PLCにて定量分析を行い（HPLCの測定条件は実施例3に同じ）、収率94%で表題化合物を得た。（（2S, 3R）：（2R, 3R）=90：10）。

【0200】

（実施例6）1-クロロ-2-（2, 4-ジフルオロフェニル）ブタン-2, 3-ジオール

1-クロロ-2-（2, 4-ジフルオロフェニル）-3-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）ブタン-2-オール（（2S, 3R）／（2R, 3R）=91／9）0.45g（1.28mmol）／メタノール5ml溶液に、室温で濃塩酸0.25mlを加えた。滴下終了後、室温で18時間攪拌を行った。ここに、水10mlを加え反応を停止し、酢酸エチル20mlをもちいて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し無色油状の粗生成物を得た。HPLCを用いた定量分析により、表題化合物を77%収率で得た（（2S, 3R）／（2R, 3R）=90／10）（HPLC カラム：CAPCELL PAK C18 TYPE MG 資生堂、移動相：アセトニトリル／20mMリン酸（カリウム）緩衝液（pH=2.5）=3／7、流速：1.0mL/min、カラム温度：30℃、検出器：UV210nm、保持時間26分（（2S, 3R）17分（2R, 3R））。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）（2S, 3R） δ 0.98（d, 3H, J=6.6Hz）, 2.50（br s, 1H）, 3.21（s, 1H）, 4.11-4.23（m, 3H）, 6.77-6.80（m, 1H）, 6.91-6.93（m, 1H）, 7.69-7.71（m, 1H）：（2R, 3R） δ 1.93（dd, 3H, J=6.3, 1.2Hz）, 2.25（d, 1H, J=5.2Hz）, 3.15（s, 1H）, 3.96（d, J=11.0Hz）, 4.08（q, 1H, J=6.3Hz）, 4.35（d, J=11.2Hz）, 6.77-6.80（m, 1H）, 6.91-6.93（m, 1H）, 7.69-7.71（m, 1H）。

【0201】

（実施例7）（2S, 3R）-1-クロロ-2-（2, 4-ジフルオロフェニル）ブタン-2, 3-ジオール

1-クロロ-2-（2, 4-ジフルオロフェニル）-3-（tert-ブチル

ジメチルシリルオキシ) ブタン-2-オール ((2S, 3R) / (2R, 3R) = 91 / 9) 0.45 g (1.28 mmol) / THF 5 ml 溶液を氷冷し、ここに TBAF (1.0 M THF 溶液) 1.3 ml を滴下した。滴下終了後、さらに 1.5 時間反応させた後、さらに室温で 11 時間反応させた。水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 20 ml で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、無色油状物の粗生成物を得た。これを HPLC にて定量分析を行い (HPLC の測定条件は実施例 6 に同じ)、表題化合物を 15% 収率 ((2S, 3R) / (2R, 3R) = 100 / 0) で得た。

【0202】

(実施例 8) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-2,3-ジオール

1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オール ((2S, 3R) / (2R, 3R) = 91 / 9) 0.27 g (0.77 mmol) / メタノール 3 ml 溶液にフッ化カリウム 0.06 g (0.94 mmol) を加え、10 時間反応、さらに 50℃ で 25 時間反応させた。水 5 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、無色油状物の粗生成物を得た。これを HPLC にて定量分析を行い (HPLC の測定条件は実施例 6 に同じ)、表題化合物を 17% 収率 ((2S, 3R) / (2R, 3R) = 95 / 5) で得た。

【0203】

(実施例 9) (2R, 3R)-1,2-エポキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-3-オール

(2S, 3R)-1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-2,3-ジオール 0.118 g (0.45 mmol) / メタノール 3 ml 溶液を氷冷し、ここに NaOMe (28% メタノール溶液) 0.116 g (0.6 mmol) を加え、2 時間反応させた。水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル (10 ml) 抽出を行った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を 0.086 g (収

率 96%) 得た。

【0204】

(実施例 10) 1, 2-エポキシ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル) ブタン-3-オール

(2S, 3R)-1-クロロ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル) ブタン-2, 3-ジオール ((2S, 3R) / (2R, 3R) = 88/12) 0.28 g (1.2 mmol) / メタノール 3 ml 溶液を氷冷し、ここに NaOH 水溶液 (1M) 1.4 ml を加え、1.5 時間反応させた。水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル (20 ml) 抽出を行った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し粗生成物を得た。これを HPLC にて定量分析し、表題化合物を収率 95% ((2R, 3R) / (2R, 3R) = 88/12) で得た。(HPLC カラム: CAPCELL PAK C18 TYPE MG、移動相アセトニトリル / 20 mM リン酸 (カリウム) 緩衝液 (pH = 2.5) = 2/8、流速: 1.0 mL/min.、カラム温度: 30℃、検出器: UV 210 nm、保持時間 28 分 ((2S, 3R) 30 分 (2R, 3R)) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (2R, 3R) δ 1.16 (d, 3H, J = 6.1 Hz), 2.80 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.30 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 4.09 (q, 1H, J = 6.1 Hz), 6.80-6.93 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H)。

【0205】

(実施例 11) (S)-1-クロロ-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ブタン-2-オン

(S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロピオン酸エチル 5.00 g (21.52 mmol)、クロロ酢酸ナトリウム 3.76 g (32.3 mmol)、トリエチルアミン 2.18 g (21.5 mmol)、THF 50 ml 混合物を氷冷し、ここに塩化 tert-ブチルマグネシウム 37 ml (1.75 M, 64.6 mmol) 溶液を 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 0℃ で 3 時間反応させた後、反応溶液中に 6 M 塩酸 (約 20 ml) を加え、pH = 6.0 となるように調整し、続いて 25℃ で 2 時間攪拌した。生成物を酢酸エ

チル (100 ml × 2) 抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物として、表題化合物を 5.01 g 得た (収率 98%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.24 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 4.35 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 5.50 (q, 2H, J = 17.0 Hz)。

【0206】

(実施例 12) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オール

(S)-1-クロロ-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オン 0.69 g (3.0 mmol) のトルエン 5 ml 溶液を -20℃ に冷却し、ここに、実施例 3 と同様の方法で調整した臭化 2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液 5.3 ml (3.3 mmol) を 15 分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 2 時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を添加し、反応を停止した。さらに、水 10 ml を加え、酢酸エチル抽出 (20 ml × 2) した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物を得た。HPLC にて定量分析を行い (HPLC 測定条件は実施例 3 に同じ)、表題化合物を収率 91% で得た。((2R, 3S) : (2S, 3S) = 92 : 8)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (2R, 3S) δ 0.10 (s, 6H), 0.92 (s, 12H), 3.85 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.07 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.35 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.93-6.93 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H)。

【0207】

(実施例 13) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-2,3-ジオール

1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オール ((2R, 3S) / (2S, 3S) = 92 / 8) 0.45 g (1.28 mmol) / メタノール 5 ml 溶液に、室温で濃塩酸 0.25 ml を加えた。滴下終了後、室温で 18 時間攪拌を行った。ここ

に、水 10 ml を加え反応を停止し、酢酸エチル (20 ml) 抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し無色油状の粗生成物を得た。HPLC を用いた定量分析により (HPLC 測定条件は実施例 6 に同じ)、表題化合物を 75% 収率で得た ((2R, 3S)/(2S, 3S) = 91/9)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (2R, 3S) δ 0.98 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 2.48 (br s, 1H), 3.20 (s, 1H), 4.11–4.23 (m, 3H), 6.77–6.80 (m, 1H), 6.91–6.93 (m, 1H), 7.69–7.71 (m, 1H) : (2S, 3R) δ 1.93 (dd, 3H, J = 6.3, 1.2 Hz), 2.25 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 3.15 (s, 1H), 3.97 (d, J = 11.0 Hz), 4.06 (q, 1H, J = 6.3 Hz), 4.35 (d, J = 11.2 Hz), 6.75–6.82 (m, 1H), 6.91–6.93 (m, 1H), 7.69–7.71 (m, 1H)。

【0208】

(実施例 14) (2S, 3S)-1, 2-エポキシ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)ブタン-3-オール

(2R, 3S)-1-クロロ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)ブタン-2, 3-ジオール 0.118 g (0.45 mmol) / メタノール 3 ml 溶液を氷冷し、ここに NaOMe (28% メタノール溶液) 0.116 g (0.6 mmol) を加え、2 時間反応させた。水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル (10 ml) 抽出を行った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を 0.086 g (収率 96%) 得た。

【0209】

(実施例 15) (R)-1-クロロ-3-トリメチルシリルオキシブタン-2-オン

(R)-乳酸エチル 5.00 g (42.3 mmol)、クロロ酢酸ナトリウム 7.40 g (63.5 mmol)、トリエチルアミン 4.28 g (42.3 mmol)、THF 50 ml 混合物を氷冷し、ここに塩化 tert-ブチルマグネシ

ウム97g (1.75M、109mmol) 溶液を2時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに室温で2時間反応させた後、反応溶液中に濃塩酸20ml/水50mlを加え、続いて25℃で0.5時間攪拌した。生成物を酢酸エチル(200ml×2)抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物を得た。

【0210】

次に、この濃縮物をTHF50mlに溶解し、ここにTMSCl8.1ml (63.5mmol)を氷冷下5分かけて滴下し、続いて同温にてトリエチルアミン11.8ml (84.6mmol)を10分間かけて滴下した。さらに、1時間反応を行ったのち、水80mlを加え、酢酸エチル抽出(100ml×2)した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物を油状物として5.04g (収率61%)得た。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.17 (s, 9H), 1.35 (d, 3H, J=6.0Hz), 4.35 (q, 1H, J=6.0Hz), 4.48 (d, 2H, J=17.1Hz)。

【0211】

(実施例16) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(トリメチルシリルオキシ)ブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-(トリメチルメチルシリルオキシ)ブタン-2-オン0.7g (3.6mmol)のTHF5ml溶液を0℃に冷却し、ここに、実施例3と同様の方法で調整した臭化2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液5.4ml (0.7M、3.8mmol)を10分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに5時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液10mlを添加し反応を停止した。さらに、水10mlを加え、酢酸エチル抽出(20ml×2)した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-2,3-ジオールとして得た。HPLCにて定量分析を行い(HPLC測定条件は実施例6に同じ)、収率87%であった((2S, 3R):(2R, 3R)=41:59)。

【0212】

(実施例17) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ト

リメチルシリルオキシ) ブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-(トリメチルシリルオキシ) ブタン-2-オン 0.7 g (3.6 mmol) の THF 5 ml 溶液を -20℃ に冷却し、ここに、実施例 3 と同様の方法で調整した臭化 2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液 5.4 ml (0.7 M、3.8 mmol) を 10 分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 5 時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を添加し反応を停止した。さらに、水 10 ml を加え、酢酸エチル抽出 (20 ml × 2) した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物の 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル) ブタン-2,3-ジオールとして得た。HPLC にて定量分析を行い、収率 79% であった ((2S, 3R) : (2R, 3R)) = 43 : 57 (HPLC 測定条件は実施例 6 に同じ)。

【0213】

(実施例 18) (R)-1-クロロ-3-ピバロイルオキシブタン-2-オン
 (R)-2-ピバロイルオキシプロピオン酸メチル 32.8 g (147 mmol)、クロロ酢酸ナトリウム 30.5 g (261.8 mmol)、トリエチルアミン 26.44 g (261.55 mmol)、THF 400 ml 混合物を氷冷し、ここに塩化 *tert*-ブチルマグネシウム 299 g (1.75 M、523.5 mmol) 溶液を 3 時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 25℃ で 2 時間反応させた後、反応溶液を氷冷し、ここに濃塩酸 45 ml / 水 200 ml、次いで酢酸エチル 250 ml を加え、さらに濃塩酸を加えて pH = 6.0 となるように調整し、25℃ で 1 時間攪拌した。酢酸エチル層を分離し、水層にさらに酢酸エチル 150 ml を加えて再抽出し、酢酸エチル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、油状物として粗生成物を 42.54 g 得た。これを HPLC を用いた定量分析を行い、表題化合物を 29.35 g 得た (収率 82%、98.7% ee) (HPLC カラム: YMC-A302 ワイエムシ社、移動相 アセトニトリル / 20 mM リン酸 (カリウム) 緩衝液 (pH = 2.5) = 6 / 4、流速: 1.0 mL / min.、カラム温度: 30℃、検出器: UV 210 nm、保持時間 5 分) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 9H), 1.46 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 4.30 (s, 2

H), 5.27 (q, 1H, $J=6.6$ Hz)。

【0214】

(実施例 19) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ピバロイルオキシブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-ピバロイルオキシブタン-2-オン 0.41 g (2.0 mmol) の THF 5 ml 溶液を 0℃ に冷却し、ここに、実施例 3 と同様の方法で調整した臭化 2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液 3.2 ml (0.69 M, 2.2 mmol) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 1 時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を添加し、反応を停止した。さらに、水 10 ml を加え、酢酸エチル抽出 (20 ml × 2) した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物を得た。HPLC にて定量分析を行い、表題化合物を収率 15% で得た。((2S, 3R) : (2R, 3R) = 92 : 8) (HPLC カラム: YMC-A302 ワイエムシ社、移動相 アセトニトリル / 20 mM リン酸 (カリウム) 緩衝液 (pH = 2.5) = 6 / 4、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV210 nm、保持時間 10 分 ((2S, 3R) 8 分 (2R, 3R))。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (d, 3H, $J=6.3$ Hz), 1.25 (s, 9H), 3.86 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 4.19 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 5.38 (q, 1H, $J=6.3$ Hz), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H)

(実施例 20) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ピバロイルオキシブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-ピバロイルオキシブタン-2-オン 0.41 g (2.0 mmol) のトルエン 5 ml 溶液を 0℃ に冷却し、ここに、実施例 3 と同様の方法で調整した臭化 2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液 3.2 ml (0.69 M, 2.2 mmol) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 1 時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を添加し、反応を停止した。さらに、水 10 ml を加え、酢酸エチル抽出 (20 ml × 2) した。無水

硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物を 0.538 g 得た。シリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を 0.450 g 得た (収率 71%)。((2S, 3R) : (2R, 3R) = 93 : 7 (ジアステレオマー比は HPLC で測定した。HPLC 測定条件は実施例 19 に同じ))。

【0215】

(実施例 21) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-ピバロイルオキシブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-ピバロイルオキシブタン-2-オン 0.41 g (2.0 mmol) のトルエン 5 ml 溶液を -20℃ に冷却し、ここに、実施例 3 と同様の方法で調整した臭化 2,4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液 3.2 ml (0.69 M、2.2 mmol) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 1 時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を添加し、反応を停止した。さらに、水 10 ml を加え、酢酸エチル抽出 (20 ml × 2) した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物を得た。HPLC にて定量分析を行い、表題化合物を収率 60% で得た。((2S, 3R) : (2R, 3R) = 94 : 6、(ジアステレオマー比は HPLC で測定した。HPLC 測定条件は実施例 19 と同じ))。

【0216】

(実施例 22) 1,2-エポキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-3-オール

1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ピバロイルオキシ)ブタン-2-オール ((2S, 3R) / (2R, 3R) = 93 / 7) 0.45 g (1.4 mmol) / メタノール 3 ml 溶液を 0℃ に冷却し、NaOMe (28% メタノール溶液) 0.33 g (1.7 mmol) を加え、1 時間、さらに室温で 16 時間反応させた。水 5 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル (20 ml) 抽出を行った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物として 0.31 g 得た。これをシリカゲルカラムにて精製し、表題化合物を 0.11 g (収率 40%) 得た ((2R, 3R) / (2S, 3R) = 96 / 4 (ジアステレオマー比は HPLC で測定した。HPLC 測定条件は実施例 10 に同じ))。

【0217】

(実施例 23) (R)-1-クロロ-3-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン-2-オン

(R)-2-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピオン酸メチル 9.41 g (50 mmol)、クロロ酢酸ナトリウム 8.74 g (75 mmol)、トリエチルアミン 7.53 g (75 mmol)、THF 200 ml 混合物を氷冷し、ここに塩化 *tert*-ブチルマグネシウム 199 g (1.6 M、300 mmol) 溶液を 2 時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに室温で 2 時間反応させた後、反応溶液を再び氷冷し、ここに水 50 ml、酢酸エチル 100 ml を順次加え、さらに pH = 6.0 となるまで 10% 塩酸を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮を行い、粗生成物として 9.81 g 得た。これをシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を 6.79 g (収率 73%) 得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.50-1.55 (m, 4H), 1.80-1.84 (m, 3H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.83-3.96 (m, 1H), 4.24 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 5.58 (m, 2H)。

【0218】

(実施例 24) 1-クロロ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン-2-オン 0.413 g (2.0 mmol) の THF 5 ml 溶液を 0℃ に冷却し、ここに、実施例 3 と同様の方法で調整した臭化 2, 4-ジフルオロフェニルマグネシウム溶液 2.7 ml (0.81 M、2.2 mmol) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 2 時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を添加し、反応を停止した。さらに、水 10 ml を加え、酢酸エチル抽出 (20 ml × 2) した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、無色油状物を 0.634 g 得た。これをシリカゲルカラムにより精

製し、表題化合物を0.505 g (収率79%) 得た ((2R, 3R) : (2S, 3R) = 82 : 18 (ジアステレオマー比はHPLCで測定した。HPLC条件 カラム: YMC-A302 ワイエムシィ社、移動相アセトニトリル/20 mMリン酸 (カリウム) 緩衝液 (pH=2.5) = 6/4、流速: 1.0 mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV210 nm, 保持時間15、17分 (2R, 3R) 19、22分 (2S, 3R)))。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (2R, 3R) δ 0.87-1.86 (m, 10H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.81-4.39 (m, 4H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H); (2S, 3R) δ 0.95-1.85 (m, 10H), 3.42-3.55 (m, 1H), 3.85-4.95 (m, 4H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H)。

【0219】

(実施例25) (2R, 3S)-1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-2,3-ジオール

(2R, 3R)-1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン-2-オール 0.150 g (0.47 mmol) / メタノール 5 ml / p-トルエンスルホン酸1水和物 0.02 g 混合溶液を室温で30分攪拌した。減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を0.118 g (収率97%) 得た。

【0220】

(実施例26) (2S, 3R)-1,2-エポキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-3-オール

(2S, 3R)-1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-2,3-ジオール 1.0 g (4.23 mmol) / メタノール 8 ml 溶液を氷冷し、ここにNaOMe (28%メタノール溶液) 0.9 g (4.65 mmol) を加え、2時間反応させた。水10 mlを加えて反応を停止し、酢酸エチル 20 ml

1をもちいて抽出を行った。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し粗生成物を得た。これをHPLCにて定量分析し(HPLC測定条件は実施例10に同じ)、表題化合物を収率97%で得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.19 (d, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.22 (s, 1H), 2.91 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.28 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 4.11 (d, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H)。

【0221】

(実施例27) (R)-1-クロロ-3-(tert-ブチルオキシ)ブタン-2-オン

(R)-2-(tert-ブチルオキシ)プロピオン酸メチル8.00g (50mmol)、クロロ酢酸ナトリウム8.74g (75mmol)、トリエチルアミン7.53g (75mmol)、THF200ml混合物を氷冷し、ここに塩化tert-ブチルマグネシウム93.8g (1.6M、150mmol)溶液を2時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに室温で2時間反応させた後、反応溶液を再び氷冷し、ここに濃塩酸20ml、酢酸エチル100mlを順次加え、室温で1時間攪拌した後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮を行い、粗生成物として7.35g得た。これをシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を6.66g (収率80%)得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H), 1.35 (d, 3H, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.20 (q, 1H, $J=6.6\text{ Hz}$), 5.50 (s, 2H)。

【0222】

(実施例28) 1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(tert-ブチルオキシ)ブタン-2-オール

(R)-1-クロロ-3-(tert-ブチルオキシ)シブタン-2-オン0.385g (2.0mmol)のTHF5ml溶液を0℃に冷却し、ここに、実施例3と同様の方法で調整した2,4-ジフルオロフェニルマグネシウムブロマイド溶液3.3ml (0.68M、2.2mmol)を5分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに1時間攪拌を続け、飽和塩化アンモニウム水溶液10mlを

添加し、反応を停止した。さらに、水 10 ml を加え、酢酸エチル抽出 (20 ml × 2) した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、0.489 g の油状物を得た。シリカゲルカラム精製を行い、表題化合物を 0.34 g (収率 58%) 得た ((2S, 3R) : (2R, 3R) = 59 : 41) (ジアステレオマー比は HPLC で測定した。HPLC 条件 カラム: YMC-A302 ワイエムシイ社、移動相 アセトニトリル / 20 mM リン酸 (カリウム) 緩衝液 (pH = 2.5) = 6 / 4、流速: 1.0 mL / min.、カラム温度: 30 °C、検出器: UV 210 nm, 保持時間 8 分 (2R, 3R) 9 分 (2S, 3R))。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15–1.48 (m, 12 H), 3.55–4.31 (m, 3 H), 6.77–6.80 (m, 1 H), 6.91–6.93 (m, 1 H), 7.69–7.71 (m, 1 H)。

【0223】

(実施例 29) (2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル) メチルオキシラン

DMF 3 ml 中に水素化ナトリウム (60% 含量) 0.202 g (5.1 mmol) を懸濁し、氷冷後、ここに (2R, 3R)–1–クロロ–2–(2, 4–ジフルオロフェニル) ブタン–2, 3–ジオール 0.523 g (2.19 mmol) / DMF 5 ml 溶液を加え、1 時間攪拌した。次に、1–(p–トルエンシルホニル)–1, 2, 4–トリアゾール 0.637 g (2.85 mmol) / トリアゾール 0.06 g (0.88 mmol) / DMF 3 ml 溶液を加え、反応溶液を 60 °C で 3 時間攪拌した。室温まで冷却し、水 10 ml を加えて反応を停止した。生成物を酢酸エチル (20 ml × 2) 抽出し、減圧濃縮した。これを HPLC にて定量分析を行い、表題化合物を 43% 収率で得た (HPLC 条件 カラム: CAPCELL PAK C18 TYPE MG 資生堂、移動相: アセトニトリル / 20 mM リン酸 (カリウム) 緩衝液 (pH = 2.5) = 2 / 8、流速: 1.0 mL / min.、カラム温度: 30 °C、検出器: UV 210 nm, 保持時間 37 分)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.64 (d, 3 H, J = 5.6 Hz), 3.19 (q, 1 H, J = 5.6 Hz), 4.42 (d, 1 H, J = 14.6 Hz), 4.87 (d, 1 H, J = 14.6 Hz), 6.6

9-6. 80 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)。

【0224】

(製造例1) (2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチルオキシラン
(2R, 3R)-1,2-エポキシ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ブタン-3-オール ((2S, 3R)/(2R, 3R)=90/10) 0.25g (1.25mmol) / トリエチルアミン 0.19ml (1.37mmol) / 塩化メチレン 2.5ml 溶液を氷冷し、ここに塩化メチル 0.11ml (1.37mmol) を加え、さらに2時間反応させた。つぎに飽和重曹水 10ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル (20ml × 2) 抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、油状物を 0.35g 得た。

【0225】

つぎに DMF 1ml に水素化ナトリウム (60% 含量) 0.142g (3.55mmol) を懸濁させ、氷冷後 トリアゾール 0.290g (4.15mmol) / DMF 3ml 溶液を加え、1.5時間反応させた。ここに、上記油状物 0.35g / DMF 3ml 溶液を加え、室温で2時間、さらに50℃で3.5時間反応させた。つぎに飽和塩化アンモニウム水溶液 5ml を加えて反応を停止し、トルエン 30ml で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、黄色結晶として 0.284g 得た。これをシリカゲルカラムにて精製し、表題化合物 ((2R, 3S)/(2S, 3S)=90/10 (ジアステレオマー比は HPLC で測定した。HPLC 条件 カラム: CAPCELL PAK C18 TYPE MG 資生堂移動相 アセトニトリル/20mM リン酸 (カリウム) 緩衝液 (pH=2.5)=2/8、流速: 1.0mL/min、カラム温度: 30℃、検出器: UV210nm, 保持時間 37分 (2R, 3S) 41分 (2S, 3S)) を白色結晶として 0.189g (収率 63%) で得た。

【0226】

この白色結晶 0.170g をヘキサン 2ml に懸濁させ、50℃で結晶が完全に溶解するまで酢酸エチルを少量ずつ加えた。次に溶液を室温まで自然冷却し、

3時間攪拌を続けた。析出した白色結晶をろ取し、(2R, 3S)体を得た(0.07g)。

【0227】

(製造例2) (2R, 3S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

水素化ナトリウム(60%含量)0.216g(5.4mmol)/DMF 3ml中にトリアゾール0.367g(5.4mmol)を加え、さらに(2R, 3S)-1-クロロ-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタン-2-オール0.63g(1.8mmol)/DMF 10ml溶液を加えた。この反応混合物を室温で2時間、50℃で12時間攪拌した。水10mlを加えて反応を停止し、酢酸エチル(30ml)抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を0.173g(収率25%)得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.22(s, 6H), 0.97(s, 12H), 4.42(dq, 1H, J=5.9, 1.2Hz), 4.54(d, 1H, J=1.4Hz), 4.81(d, 1H, J=1.4Hz), 6.67-6.78(m, 2H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.96(s, 1H)。

【0228】

(製造例3) (2R, 3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2,3-ジオール

(2R, 3S)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール0.1g/THF 1ml溶液中に、室温でTBAF(1M)0.3mlを加え、室温で3.5時間攪拌した。水5mlを加え、酢酸エチル(30ml)にて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムにより精製し、表題化合物を0.61g(収率87%)得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.97(

d, 3 H, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 4.31 (q, 1 H, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 4.79-4.82 (m, 2 H), 6.67-6.81 (m, 2 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H)。

【0229】

【発明の効果】

以上述べたように、安価に入手容易な原料から、簡便にかつ工業的に安全に実施可能な方法によって、医薬品等の中間体として有用な光学活性エポキシアルコール誘導体を製造することができる。また、その重要中間体化合物光学活性ハロヒドリン誘導体化合物を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品中間体として有用な光学活性エポキシアルコール誘導体を、安価で入手可能な原料から、簡便かつ工業的に安全に実施可能な方法、ならびにそれらの重要新規中間体化合物ハロヒドリン誘導体を提供する。また、ハロヒドリンをトリアゾールのスルホンアミド体と反応させることにより短工程でトリアゾール系抗真菌剤中間体を製造するプロセスを提供する。

【解決手段】 光学活性 α -置換プロピオン酸エステル誘導体を塩基存在下、ハロ酢酸誘導体と反応させることにより、光学活性ハロケトン誘導体とし、次いでアリール金属化合物と反応させて立体選択的に得られるハロヒドリン誘導体を水酸基上置換基の脱離、塩基によるエポキシ化により光学活性なエポキシアルコール誘導体を製造する。また、ハロヒドリン誘導体をトリアゾールのスルホンアミド体と反応させることにより短工程でトリアゾール系抗真菌剤中間体を製造する。

【選択図】

特願 2 0 0 3 - 1 9 9 4 4 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 9 4 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号

氏 名

鐘淵化学工業株式会社